

造精機能障害に関する実験的研究

第II編 カドミウム塩の睪丸および諸臓器におよぼす影響について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

講 師 蛭 多 量 令

EXPERIMENTAL STUDIES ON DISTURBANCE OF SPERMATOGENESIS

II EFFECT OF CADMIUM-SALT ON TESTICLE IN RATS

Kazuyoshi EBISUTA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

Pařízek (1957) demonstrated marked destructive changes of testicle in rats following subcutaneous injection of small doses of Cd-salt. The weight of testicle markedly decreased as well as decrease in weight of adnexal organs. Furthermore he observed that the destructive effect of Cd-salt to testicle is prevented by simultaneous administration of Zn-salt. He suggested a competitive inhibition between Cd- and Zn-salts on testicle.

Experimental studies were designed with the relation to above results to observe : (1) whether or not the weight-decreasing effect of Cd-salt is towarded to only testicle (and adnexal organs), (2) how the administered Cd-salt is concentrated in the testicle and how the concentration of Cd-salt is altered by administration of Zn-salt.

Experiment 1 : According to the original method of Pařízek, 0.004 Mol CdCl₂ solution (1 ml contains 0.45mg Cd) and/or $0.4 \times \frac{1}{3}$ -Mol Zn-acetate solution were given subcutaneously to rats, weighed 120~180gm. In 2, 4 and 6 weeks, such organs as testicle, epididymis, prostate, seminal vesicle, adrenal gland, pituitary gland, thymus, kidney, liver, spleen and heart were extirpated and weighed to calculate the organ weight per 100gm of body weight. With administration of Cd-salt (1ml per 100gm body weight), marked decrease in weight of testicle and adnexal organs and increase in weight of adrenal gland were observed in 2 weeks. In 4 weeks, increase in weight of pituitary gland decrease in weight of kidney were seen in addition to the above changes. These changes were prevented by administration of Zn-salt (3ml per 100gm body weight) except for adrenal gland which remained to be heavier. In 6 weeks, increase in weight of thymus was demonstrated in addition to the changes observed in 4 weeks. Namely the decrease in weight of testicle, prostate, seminal vesicle, epididymis and kidney and the increase in weight of adrenal gland, pituitary gland and thymus were statistically significant. These patterns were similarly observed in castrated group and castrated plus Cd-salt administered group.

Experiment 2 : As same as the experiment 1, Cd-salt and Zn-salt were given to rats. In addition, 1 ml of ^{115m}Cd (NO₃)₂ solution (100μc/ml) (obtained from Radiochemical Centre and diluted with distilled water) (containing 0.096 mg Cd) was injected subcutaneously to each rat. In 18 and 90 hours, the rats were exsanguinated and extirpated such organs as testicle, epi-

didymis, prostate, seminal vesicle, adrenal gland, thymus, liver, kidney, lung, spleen, heart, pancreas and small intestine. Following measurement of wet weight, a part or total of each organ was homogenized and its radioactivity was determined with Well-type scintillation spectrometer. Content of ^{115m}Cd in different organs was found as follows.

(1) Liver showed an exceedingly high content (47.4 % in 18 hours and 38.7 % in 90 hours). Simultaneous administration of Zn-salt made the content at both times to be decreased. (2) Kidney was the second place (1.55 % in 18 hours and 2.73 % in 90 hours) and also showed significant increase with simultaneous administration of Zn-salt (2.54 % and 3.53 % respectively). (3) Small contents were observed in testicle, thymus, lung, spleen and heart (0.05 %~0.2 %). With simultaneous administration of Zn-salt, decrease in radioactivity was seen in such organs except for testicle in 90 hours, but the change is only significant in lung, spleen and heart in 90 hours. (4) Epididymis, prostate, seminal vesicle and adrenal gland showed very small content (below 0.05 %). No. significant change was demonstrated even with simultaneous administration of Zn-salt.

Content of ^{115m}Cd per gram of various organs was high in liver, kidney and pancreas (5 %~1 %), followed by spleen, small intestine, adrenal gland, heart, thymus, seminal vesicle, prostate, lung and epididymis. Testicle showed the lowest content (0.05 %) among the organs examined. A significant decrease in 90 hours after simultaneous administration of Zn-salt was observed in epididymis, seminal vesicle, lung, heart and small intestine.

Content in testicle was $0.098 \pm 0.007\%$ in 18 hours, which decreased to $0.070 \pm 0.006\%$ in 90 hours. However, content per grams of testicle was not changed between the two observation times, because weight of testicle decreased in 90 hours. In the group given Zn-salt simultaneously, the contents were found to be $0.088 \pm 0.013\%$ in 18 hours and $0.091 \pm 0.010\%$ in 90 hours, which showed no difference between two observation time in absolute content as well as content per gram of testicle. Furthermore, in 90 hours, content in simultaneous Zn-salt treated group is slightly higher than that in Cd-salt single treated group, but there was no difference in content per gram of testicle between these two group, since the former has higher weight than the latter, therefore, the 4 values of content per gram of testicle showed very closed results (0.05 %) which was the lowest one among various organs examined.

I 緒 言

Pařizek²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾ (1956, 1957, 1960) は少量のカドミウム (以下 Cd と略記) 塩を雄シロネズミ皮の下に注射すると、睾丸は萎小して重量が減少し、組織学的にも高度の破壊を示すことを記載し、その原因は Cd イオンの睾丸組織に対する特異的な作用であると唱えた。この卓越した成果は Allanson and Deanesly²⁾ (1962) ら⁴⁾⁵⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾²³⁾²⁵⁾²⁷⁾³⁶⁾ によって追試され、睾丸機能の研究に種々の新分野を提起するにいたった。まず実験動物の種類および成熟度による影響、Cd によって破壊された睾丸の内分泌学的考察などが Pařizek により行なわれた。彼によれば副性器の重量減少も観察されており、これは去

勢現象によるものであって Cd 塩の直接的影響でないことを証明している。次にはさらに根本的な問題ではあるが Cd の睾丸におよぼす破壊機転については、睾丸血管系に一次的に働くか、精細管に直接作用するかが論点となっている。さらに Pařizek はこの Cd 塩の睾丸に対する破壊作用は亜鉛 (以下 Zn と略記する) 塩を同時に与えることによって防止出来ることを発見し、これは Cd 塩と Zn 塩相互間の competitive inhibition によるものと推論している。

著者はさきに第Ⅰ編において、諸種薬物投与による造精機能障害に関して検討を加えた。その結果、実験薬物中では Cd による睾丸の退行性変化が最も特異的であったので、かくも高度の障害を睾丸に与えてその重量の減少さえ招く

Cd 塩が、他の臓器重量に対しては如何なる影響をおよぼすかについてまず検討を加えた。さらに投与された Cd が果して睪丸に如何なる濃度に集中するものか、組織親和性の強弱の程度について放射性 Cd を使用して追究し、あわせてこれらの成績が Zn 投与によって如何に影響をうけるかについて検索を行なったところ、興味ある成績をえたのでここに報告する。

Ⅱ 実験材料および実験方法

実験1. Cd 塩皮下注射によるシロネズミの睪丸および諸臓器の重量変化

1) 実験動物：体重80～180 g の Wistar 系雄シロネズミを使用し、実験開始前より自由飲水のもとに固型飼料で飼育した。これらの動物に下記のような所置をほどこして第1表に示す各群に属せしめた。

2) CdCl₂ 溶液：CdCl₂・ $\frac{1}{2}$ H₂O (=228.36) の 0.004 Mol 水溶液を原液として使用した（以下「Cd 液」と略記する）。すなわち 1ml 中に Cd として 0.45mg を含有することになる。

3) Zn acetate 溶液：Zinc acetate (=219.50) の 0.4Mol 水溶液を原液として使用に際してそれを3倍に希釈した。（以下この希釈液を「Zn 液」と略記する）。

4) 「Cd 液」と「Zn 液」の投与方法：第1表に示すように実験動物をⅠ、Ⅱ、Ⅲの3群に分け、各群をさらに2～4個の亜群に区分した。各亜群の実験動物数は原則として10匹とした。

Ⅰb群に対しては体重100g当り「Cd 液」1mlを背部皮下に注射した。Ⅱb群およびⅢb群についてもこ

れに準じた。また対照Ⅰa群には蒸溜水のみを投与した。

Zn の影響を観察するためのⅡ群に対しては、ⅡcおよびⅡdに「Zn 液」を8時間間隔にてその1ml/体重100gを3回皮下注射した。Ⅱdについては第2回目の「Zn 液」投与と同時に「Cd 液」をあたえた。これによって Zn 濃度は Cd 濃度 (Mol) の100倍が与えられたことになる。Ⅱa群には他群における「Zn 液」「Cd 液」注射と同時期に蒸溜水を注射した。

5) 去勢：去勢の効果をⅢ群でみた。ⅢcおよびⅢdに対しては Nembutal 麻酔 (30mg/kg 腹腔内注射) 下で陰囊部切開による両側除辜術を行なった。Ⅲa、Ⅲbについては同様麻酔下で陰囊部皮膚切開後縫合のみを行ない、Ⅲb、Ⅲdに対しては上述の要領にて「Cd 液」を投与した。

6) 臓器重量測定：「Cd 液」投与後Ⅰ群は2週、Ⅱ群は4週、Ⅲ群は6週経過後にエーテルにて殺した。睪丸、副睪丸、前立腺（腹葉、側背葉）、精囊腺（凝固腺を含む）、副腎、脳下垂体、胸腺、腎、肝、脾および心を剔出し、10倍ホルマリン液で24時間固定後、それぞれトルジونسバランスまたは上皿秤にて重量を測定し、体重100g当各臓器の重量を算出した。

実験2. 放射性 Cd 投与による睪丸および諸臓器の Cd 分布

1) 実験動物、「Cd 液」、「Zn 液」これらはいずれも実験1に準じ、第2表に示すようにⅣa、Ⅳb、Ⅴa、Ⅴbの4群を作成した。

2) 放射性 Cd 溶液：英国 Radiochemical Centre 製の ^{115m}Cd (NO₃)₂ 溶液を蒸溜水にて希釈して、100 μc/ml の溶液とした（以下「^{115m}Cd 液」と略記する）。本液は Cd にして 0.096mg/ml を含有する。

第1表 実験動物（実験1）

群	区 分	動物数 (匹)	体 重 (g)	「Cd液」, 「Zn 液」投与 (体重100g当)	屠 殺
Ⅰ a	対 照	10	80～100	① 蒸溜水 1ml	2 週後
b	Cd 投 与	10	80～110	① 「Cd 液」 1ml	
Ⅱ a	対 照	10	140～180	① 蒸溜水 1ml ② 蒸溜水 2ml ③ 蒸溜水 1ml	4 週後
b	Cd 投 与	10	120～180	① 蒸溜水 1ml ② $\left\{ \begin{array}{l} \text{蒸溜水 1ml} \\ \text{「Zn 液」 1ml} \end{array} \right.$ ③ 蒸溜水 1ml	
c	Zn 投 与	10	130～170	① 「Zn 液」 1ml ② $\left\{ \begin{array}{l} \text{蒸溜水 1ml} \\ \text{「Zn 液」 1ml} \end{array} \right.$ ③ 「Zn 液」 1ml	
d	Cd+Zn 投与	10	150～180	① 「Zn 液」 1ml ② $\left\{ \begin{array}{l} \text{「Cd 液」 1ml} \\ \text{「Zn 液」 1ml} \end{array} \right.$ ③ 「Zn 液」 1ml	
Ⅲ a	対 照	9	120～140	① (陰囊皮切) 蒸溜水 1ml	6 週後
b	Cd 投 与	10	120～140	① (陰囊皮切) 「Cd 液」 1ml	
c	去 勢	10	120～130	① (去 勢) 蒸溜水 1ml	
d	去勢+Cd投与	10	120～140	① (去 勢) 「Cd 液」 1ml	

第2表 実験動物(実験2)

群	区 分	動物数 (匹)	体 重 (g)	「 ^{115m}Cd 液」投与	屠 殺
IV a b	Cd 投 与	10	120~140	① 蒸溜水 ② 「 ^{115m}Cd 液」 ③ 蒸溜水	18時間
		11	130~150		90時間
V a b	Cd+Zn 投与	10	120~140	① 「Zn 液」 ② 「 ^{115m}Cd 液」 ③ 「Zn 液」	18時間
		11	120~130		90時間

3) 「 ^{115m}Cd 液」投与方法：第2表に示すように IVa, IVb, Va, Vb に「Cd 液」投与と同時に「 ^{115m}Cd 液」を1匹当り 1ml を皮下注射した。

4) ^{115m}Cd 分布の計測：IVa 群と Va 群は「 ^{115m}Cd 液」投与後18時間目に、IVb 群と Vb 群は90時間後に断頭、瀉血し、睪丸、副睪丸、前立腺、精囊腺(凝固腺を含む)、副腎、胸腺、肝、腎、脾、心、小腸および膀胱を剔出した。各臓器の湿潤重量を測定した後、その全量ないし一部をホモジナイズした。ただし小腸と膀胱については剔出は部分的に止めた。

ついで Well-type Scintillation Spectrometer SPM-IB(島津製)を用いて放射能を測定した。その際測定試料容積は 2ml に一定し、その net counts の σ を

0.5%以下にするために測定時間を適宜伸縮(最大15分間)した。そして各臓器の含有総量(以下 ^{115m}Cd 量と記す)、単位重量(1g)当り含有量(以下 ^{115m}Cd 濃度と記す)を全投与量に対する百分比で表わした。

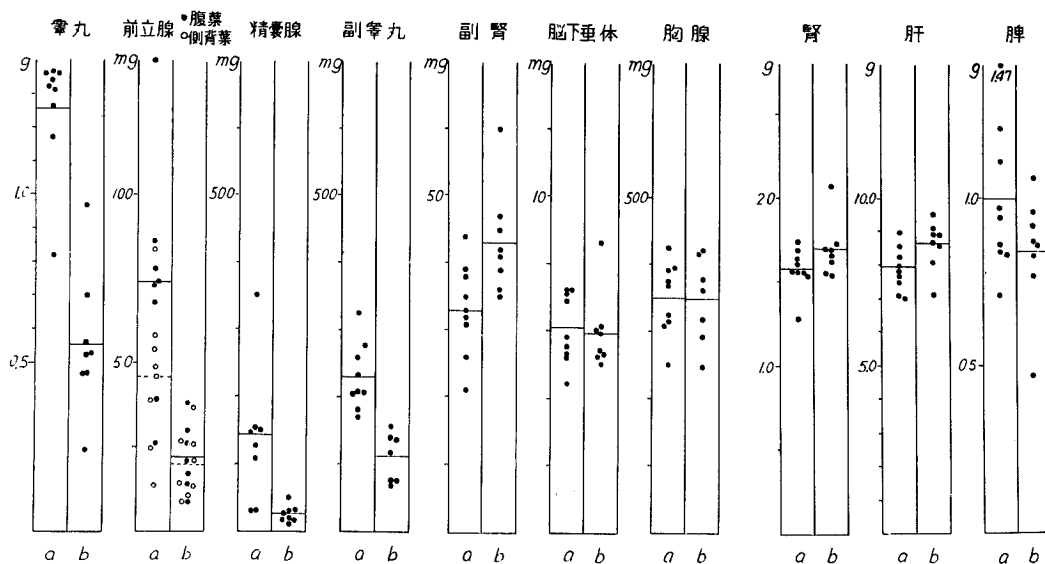
III 実験成績

実験1. Cd 塩皮下注射によるシロネズミの睪丸および諸臓器の重量変化

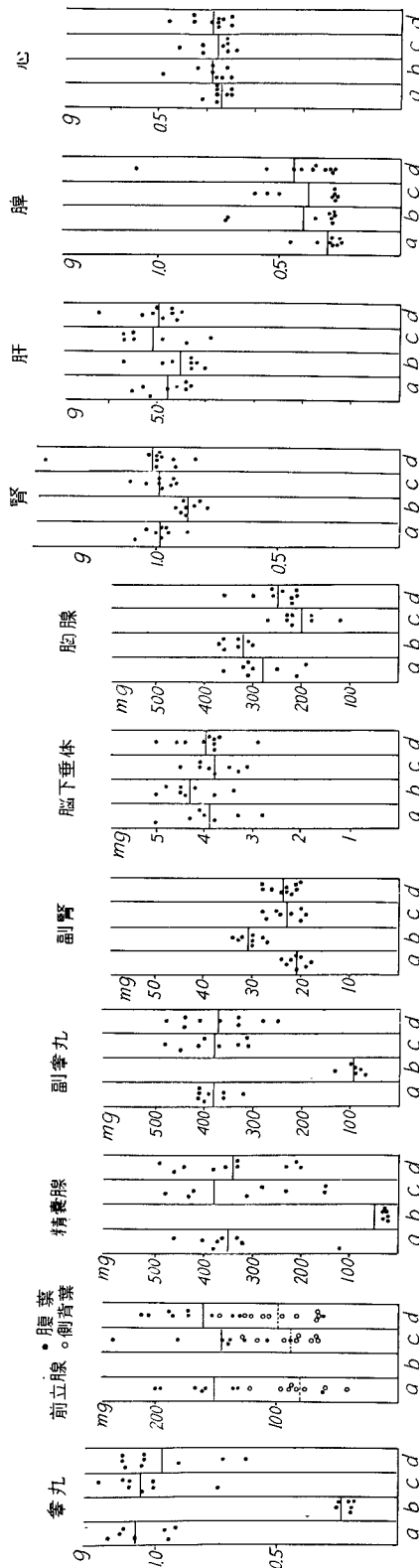
各群における重量実測値を第1~3図に示し、各垂群の平均値を第3~5表に表示した。

I 群(第1図, 第3表)

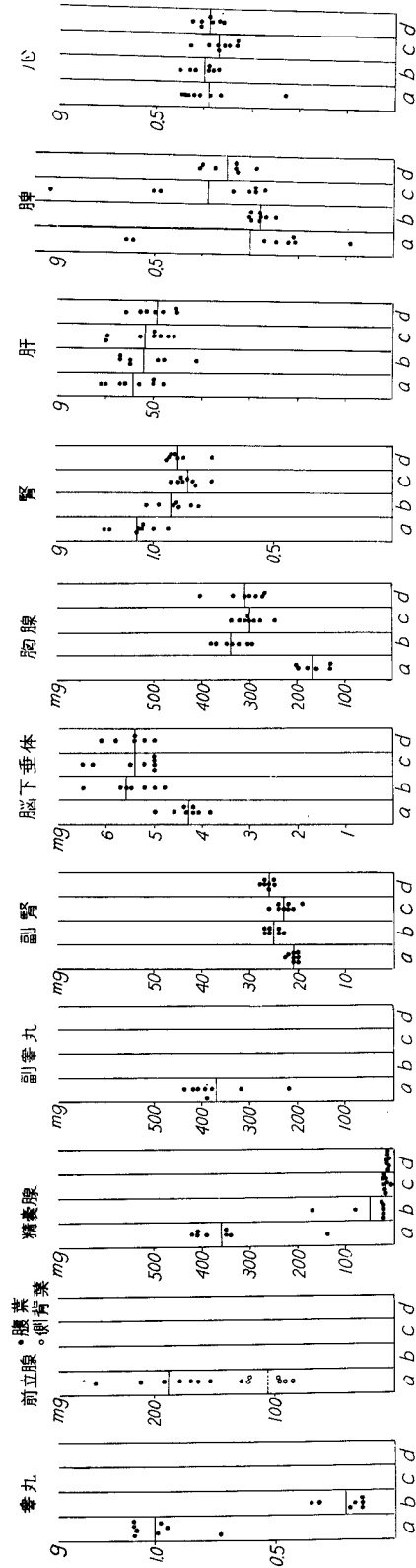
Cd 投与後2週間の Ib を対照 Ia と比較すると、睪丸、前立腺、精囊腺および副睪丸の性腺および副性



第1図 I 群(2週後)における臓器重量(体重100g当)の変化



第2図 II群(4週後)における臓器重量(体重100g当)の変化



第3図 III群(6週後)における臓器重量(体重100g当)の変化

第3表 I群における臓器重量の(体重100g当)の変化(平均値±標準誤差)

	辜丸(g)	前立腺腹葉(mg)	前立腺側背葉(mg)	精囊腺(mg)	副辜丸(mg)	腎(mg)	脳下垂体(mg)	胸腺(mg)	腎(g)	肝(g)	脾(g)
I a	1.26±0.06	74±13	46±8	138±35	230±16	33±2	6.1±0.4	350±18	1.58±0.04	7.87±0.21	0.99±0.08
b	0.56±0.07*	22±4 *	20±3*	27±4 *	113±14*	43±3*	5.9±0.4	348±25	1.70±0.06	8.65±0.19	0.84±0.06

士：標準誤差を示す。

*：それぞれの対照と比較し、1%の有意水準で有意の差のあるものを示す

第4表 II群における臓器重量(体重100g当)の変化(平均値±標準誤差)

	辜丸(g)	前立腺腹葉(mg)	前立腺側背葉(mg)	精囊腺(mg)	副辜丸(mg)	腎(mg)	脳下垂体(mg)	胸腺(mg)	腎(g)	肝(g)	脾(g)	心(g)
II a	1.08±0.05	152±15	81±8	350±30	380±10	21±0.6	3.9±0.3	280±20	0.99±0.02	4.80±0.17	0.30±0.02	0.37±0.01
b	0.23±0.02*	萎縮高度*	萎縮高度*	44±24*	萎縮高度*	31±0.9*	4.3±0.6*	320±20	0.87±0.02*	4.53±0.19	0.40±0.07	0.39±0.02
c	1.06±0.05	146±16	89±8	380±30	380±30	23±1.1	3.8±0.2	200±20	0.99±0.06	5.12±0.18	0.38±0.05	0.38±0.01
d	0.97±0.06	162±14	99±9	340±30	370±30	24±0.4*	4.0±0.2	250±10	1.02±0.05	4.98±0.16	0.44±0.08	0.39±0.01

士：標準誤差を示す。

*：それぞれの対照と比較し1%の有意水準で有意の差のあるものを示す

第5表 III群における臓器重量(体重100g当)の変化(平均値±標準誤差)

	辜丸(g)	前立腺腹葉(mg)	前立腺側背葉(mg)	精囊腺(mg)	副辜丸(mg)	腎(mg)	脳下垂体(mg)	胸腺(mg)	腎(g)	肝(g)	脾(g)	心(g)
III a	1.00±0.04	189±12	106±6	360±40	370±30	21±0.4	4.3±0.1	167±13	1.07±0.03	5.44±0.17	0.30±0.06	0.39±0.03
b	0.21±0.04*	萎縮高度*	萎縮高度*	51±22*	萎縮高度*	25±0.6*	5.6±0.2*	340±10*	0.93±0.03*	5.19±0.23	0.28±0.01	3.40±0.01
c	—	萎縮高度*	萎縮高度*	17±2 *	—	23±0.2*	5.4±0.2*	300±90*	0.86±0.04*	5.17±0.18	0.39±0.06	0.37±0.01
d	—	萎縮高度*	萎縮高度*	13±0.3*	—	26±0.4*	5.4±0.1*	310±20*	0.90±0.02*	4.94±0.13	0.35±0.02	0.39±0.01

士：標準誤差を示す

*：それぞれの対照と比較し、1%の有意水準で有意の差のあるものを示す。

第6表 IV a群 (Cd 投与18時間) における臓器別 ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度

動物番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均±標準誤差
辜丸	重量(g)	1.9	1.5	2.0	1.8	1.2	2.0	1.9	1.6	1.9	1.7	1.80±0.08
	^{115m}Cd 量	0.097	0.097	0.090	0.136	0.069	0.110	0.115	0.106	0.098	0.107	0.098±0.007
	^{115m}Cd 濃度	0.051	0.065	0.045	0.075	0.058	0.055	0.061	0.066	0.052	0.063	0.057±0.004
前立腺	重量(mg)	160	95	117	80	57	180	167	109	108	123	120±11
	^{115m}Cd 量	0.026	0.026	0.019	0.013	0.019	0.012	0.019	0.020	0.018	0.017	0.019±0.002
	^{115m}Cd 濃度	0.16	0.28	0.16	0.17	0.33	0.07	0.12	0.18	0.17	0.14	0.18±0.02
副腎	重量(mg)	20	32	27	22	32	26	27	31	30	21	27±2.3
	^{115m}Cd 量	0.018	0.014	0.002	0.000	0.004	0.000	0.023	0.020	0.013	0.009	0.010±0.003
	^{115m}Cd 濃度	0.89	0.44	0.66	0.00	0.14	0.00	0.85	0.68	0.44	0.42	0.45±0.10
胸腺	重量(mg)	294	520	255	318	340	400	292	362	385	270	344±24
	^{115m}Cd 量	0.055	0.051	0.053	0.067	0.048	0.068	0.075	0.064	0.056	0.067	0.060±0.003
	^{115m}Cd 濃度	0.19	0.10	0.21	0.21	0.14	0.17	0.25	0.24	0.14	0.25	0.19±0.02
肺	重量(g)	0.8	1.1	0.8	0.8	1.1	0.8	0.7	1.3	0.8	0.7	0.9±0.01
	^{115m}Cd 量	0.12	0.12	0.06	0.10	0.12	0.09	0.09	0.17	0.14	0.07	0.11±0.010
	^{115m}Cd 濃度	0.15	0.11	0.07	0.12	0.11	0.12	0.13	0.13	0.17	0.11	0.12±0.01
脾	重量(mg)	412	585	346	335	426	393	389	355	431	426	410±22
	^{115m}Cd 量	0.17	0.19	0.07	0.10	0.19	0.21	0.18	0.20	0.17	0.11	0.16±0.02
	^{115m}Cd 濃度	0.41	0.32	0.19	0.28	0.44	0.54	0.48	0.57	0.39	0.25	0.39±0.04
心	重量(g)	0.6	0.7	0.7	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7	0.6	0.6±0.02
	^{115m}Cd 量	0.16	0.10	0.10	0.15	0.17	0.15	0.15	0.18	0.22	0.04	0.15±0.01
	^{115m}Cd 濃度	0.26	0.15	0.14	0.26	0.34	0.25	0.31	0.29	0.31	0.15	0.25±0.02
腎	重量(g)	1.3	1.6	1.7	1.2	1.3	1.4	1.3	1.2	1.7	1.2	1.4±0.06
	^{115m}Cd 量	1.66	1.69	1.13	1.72	0.95	1.30	1.34	2.18	2.38	1.12	1.55±0.14
	^{115m}Cd 濃度	1.28	1.05	0.66	1.43	0.73	0.93	1.03	1.82	1.40	0.93	1.13±0.11
肝	重量(g)	8.5	8.5	8.4	7.2	7.6	8.2	7.8	7.6	9.9	8.6	8.2±0.2
	^{115m}Cd 量	39.2	58.1	30.5	51.7	42.8	48.3	42.7	43.3	55.0	62.5	47.4±3.0
	^{115m}Cd 濃度	4.62	6.84	3.62	7.18	5.64	5.89	5.48	5.70	5.55	7.25	5.78±0.36
小腸	^{115m}Cd 濃度	0.45	0.43	0.29	0.39	0.59	0.33	0.44	0.47	0.36	0.28	0.44±0.03
	^{115m}Cd 濃度	0.56	1.03	0.53	0.77	1.20	1.00	1.70	1.30	0.96	1.16	1.02±0.11

 第7表 V a群 (Cd+Zn 投与 18時間) における臓器別 ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度

動物番号		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	平均±標準誤差
辜丸	重量(g)	1.9	1.8	1.3	1.6	1.8	1.6	1.7		1.4	1.9	1.4±0.12
	^{115m}Cd 量	0.138	0.049	0.117	0.046	0.045	0.050	0.109		0.113	0.133	0.088±0.013
	^{115m}Cd 濃度	0.073	0.027	0.090	0.029	0.025	0.028	0.064		0.081	0.070	0.054±0.008
前立腺	重量(mg)	178	120	80	71	127	175	165	85	120	129	125±12
	^{115m}Cd 量	0.039	0.015	0.033	0.013	0.018	0.011	0.047	0.005	0.025	0.009	0.022±0.004
	^{115m}Cd 濃度	0.22	0.15	0.42	0.19	0.15	0.06	0.29	0.05	0.21	0.07	0.18±0.04

副 腎	重 量 (mg)	21	26	31	31	30	25	24	26	22	27	26±1.1
	¹¹⁵ mCd 量	0.011	0.016	0.000	0.008	0.001	0.000	0.022	0.010	0.014	0.003	0.009±0.002
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.55	0.61	0.00	0.25	0.03	0.00	0.92	0.37	0.64	0.10	0.35±0.10
胸 腺	重 量 (mg)	293	287	185	245	470	332	263	262	270	393	300±26
	¹¹⁵ mCd 量	0.080	0.036	0.064	0.028	0.037	0.023	0.065		0.063	0.074	0.052±0.007
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.27	0.13	0.35	0.12	0.08	0.07	0.25		0.23	0.19	0.19±0.03
肺	重 量 (g)	0.9	0.8	0.7	1.0	1.0	0.7	1.1	0.9	0.7	0.8	0.9±0.05
	¹¹⁵ mCd 量	0.14	0.13	0.08	0.13	0.02	0.05	0.11	0.07	0.11	0.09	0.09±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.15	0.16	0.11	0.13	0.02	0.07	0.10	0.07	0.15	0.11	0.11±0.01
脾	重 量 (mg)	340	510	493	390	760	319	370	343	392	630	455±46
	¹¹⁵ mCd 量	0.08	0.05	0.21	0.05	0.05	0.06	0.17	0.09	0.16	0.17	0.11±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.24	0.09	0.54	0.14	0.06	0.17	0.45	0.25	0.42	0.26	0.26±0.05
心	重 量 (g)	0.7	0.7	0.4	0.6	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5	0.7	0.6±0.04
	¹¹⁵ mCd 量	0.23	0.05	0.21	0.06	0.03	0.05	0.24	0.14	0.15	0.10	0.13±0.03
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.33	0.07	0.52	0.10	0.03	0.08	0.40	0.28	0.31	0.14	0.23±0.05
腎	重 量 (g)	1.4	1.8	1.2	1.2	2.0	1.3	1.4	1.4	1.2	1.8	0.5±0.09
	¹¹⁵ mCd 量	3.42	2.62	3.33	1.76	1.20	1.56	3.93	2.16	1.96	3.42	2.54°±0.30
	¹¹⁵ mCd 濃度	2.44	1.45	2.78	1.47	0.60	1.20	2.80	1.54	1.63	1.90	1.78°±0.22
肝	重 量 (g)	7.3	11.4	8.3	7.2	11.1	8.9	7.4	8.3	6.6	10.3	8.7±0.5
	¹¹⁵ mCd 量	48.5	22.6	48.3	14.8	17.3	22.6	42.3	42.1	40.3	58.2	35.7°±4.8
	¹¹⁵ mCd 濃度	6.55	1.96	5.82	2.06	1.56	2.54	5.72	5.07	6.12	5.65	4.31±0.63
小 腸												
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.45	0.20	0.55	0.21	0.22	0.19	0.63	0.29	0.33	0.31	0.34±0.05
膵												
	¹¹⁵ mCd 濃度	1.57	0.54	1.50	0.47	0.21	0.56	1.01	1.23	2.21	1.43	1.07±0.16

○: IVa と比較して, 5%の有意水準で有意の差のあるものを示す。

第8表 IVb 群 (Cd 投与 90時間) における臓器別 ¹¹⁵mCd 量および ¹¹⁵mCd 濃度

動 物 番 号		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	平均±標準 誤差
睾 丸	重 量 (g)	1.3	1.3	1.3	1.2	1.3	1.4	1.6	1.3	1.5	1.3	1.2	1.3±0.04
	¹¹⁵ mCd 量	0.044	0.075	0.066	0.054	0.081	0.067	0.058	0.064	0.076	0.121	0.066	0.070±0.006
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.034	0.058	0.051	0.045	0.062	0.048	0.036	0.049	0.051	0.093	0.055	0.053±0.003
副睾丸	重 量 (g)	0.3	0.5	0.4	0.4	0.6	0.4	0.3	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4±0.03
	¹¹⁵ mCd 量	0.034	0.031	0.028	0.017	0.064	0.030	0.019	0.044	0.052	0.037	0.028	0.035±0.004
	¹¹⁵ mCb 濃度	0.112	0.062	0.071	0.043	0.106	0.076	0.062	0.087	0.103	0.075	0.069	0.079±0.007
前立腺	重 量 (mg)	109	156	105	125	158	110	126	155	160	174	112	135±7
	¹¹⁵ mCd 量	0.024	0.040	0.030	0.031	0.014	0.012	0.018	0.024	0.030	0.045	0.022	0.026±0.003
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.22	0.26	0.28	0.24	0.90	0.11	0.14	0.16	0.19	0.26	0.20	0.20±0.02
精囊腺	重 量 (mg)	68	89	72	91	151	69	142	178	191	153	88	118±12
	¹¹⁵ mCd 量	0.026	0.028	0.021	0.018	0.030	0.007	0.011	0.019	0.019	0.045	0.019	0.022±0.003
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.38	0.32	0.28	0.20	0.20	0.10	0.08	0.11	0.21	0.29	0.21	0.22±0.03

副 腎	重 量 (mg)	36	40	38	43	37	42	45	37	32	32	32	38±1.3
	¹¹⁵ mCd 量	0.014	0.014	0.019	0.003	0.005	0.008	0.005	0.043	0.026	0.024	0.009	0.016±0.006
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.39	0.39	0.51	0.06	0.12	0.19	0.12	1.17	0.81	0.74	0.28	0.43±0.10
胸 腺	重 量 (mg)	174	257	211	321	232	447	246	317	386	258	329	289±26
	¹¹⁵ mCd 量	0.032	0.126	0.044	0.044	0.051	0.130	0.034	0.036	0.117	0.074	0.099	0.072±0.012
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.18	0.49	0.21	0.14	0.22	0.29	0.14	0.11	0.30	0.29	0.30	0.24±0.03
肺	重 量 (g)	0.6	1.1	0.7	0.7	1.4	0.9	0.9	0.7	1.0	1.0	0.9	0.9±0.06
	¹¹⁵ mCd 量	0.13	0.16	0.10	0.13	0.14	0.10	0.08	0.10	0.15	0.18	0.12	0.13±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.22	0.15	0.14	0.19	0.10	0.11	0.08	0.14	0.15	0.18	0.14	0.15±0.01
脾	重 量 (mg)	325	271	295	490	193	475	402	372	290	585	352	405±36
	¹¹⁵ mCd 量	0.12	0.14	0.13	0.19	0.11	0.30	0.15	0.15	0.16	0.26	0.22	0.18±0.02
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.38	0.50	0.45	0.38	0.56	0.63	0.36	0.39	0.55	0.44	0.61	0.48±0.03
心	重 量 (g)	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.8	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6±0.02
	¹¹⁵ mCd 量	0.16	0.16	0.17	0.14	0.10	0.19	0.11	0.13	0.20	0.17	0.13	0.15±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.32	0.31	0.34	0.24	0.16	0.24	0.18	0.26	0.34	0.29	0.22	0.26±0.02
腎	重 量 (g)	1.1	1.3	1.4	1.4	1.4	1.8	1.4	1.2	1.4	1.4	1.4	1.4±0.05
	¹¹⁵ mCd 量	3.41	3.38	3.34	2.48	2.70	2.33	2.08	2.90	2.16	2.93	2.34	2.73±0.14
	¹¹⁵ mCd 濃度	3.10	2.59	2.38	1.77	1.93	1.29	1.48	2.42	1.54	2.09	1.67	2.02±0.16
肝	重 量 (g)	7.3	6.7	6.4	7.9	7.5	9.7	8.5	7.6	7.2	7.2	7.8	7.6±0.3
	¹¹⁵ mCd 量	46.0	33.4	33.8	47.0	38.6	47.2	37.1	33.0	44.0	27.2	38.3	38.7±2.0
	¹¹⁵ mCd 濃度	6.30	5.00	5.28	5.95	5.15	4.86	4.36	4.34	6.12	3.78	4.91	5.10±0.24
小 腸													
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.29	0.20	0.22	0.20	0.15	0.19	0.15	0.19	0.22	0.20	0.22	0.20±0.01
脾													
	¹¹⁵ mCd 濃度	2.31	2.10	2.56	1.52	1.51	1.18	0.84	0.90	1.67	2.22	0.92	1.61±0.19

第9表 V b群 (Cd+Zn 投与 90時間) における臓器別 ¹¹⁵mCd 量および ¹¹⁵mCd 濃度

動 物 番 号		32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	平均±標準 誤差
辜 丸	重 量 (g)	2.0		1.8	2.1	2.0	1.8	1.9	1.8	1.9	1.9	1.6	1.9±0.04
	¹¹⁵ mCd 量	0.065		0.112	0.116	0.116	0.119	0.090	0.089	0.120	0.053	0.034	0.091±0.010
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.033		0.063	0.055	0.058	0.066	0.047	0.049	0.063	0.028	0.021	0.048±0.005
副辜丸	重 量 (g)	0.5		0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4±0.02
	¹¹⁵ mCd 量	0.007		0.035	0.022	0.034	0.015	0.015	0.025	0.020	0.005	0.004	0.018 ^A ±0.003
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.014		0.089	0.055	0.067	0.036	0.052	0.064	0.050	0.011	0.012	0.045 ^A ±0.008
前立腺	重 量 (mg)	194	97	193	267	223	160	91	173	238	241	139	183±17
	¹¹⁵ mCd 量	0.018	0.012	0.027	0.028	0.044	0.038	0.012	0.022	0.055	0.026	0.016	0.027±0.004
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.09	0.13	0.14	0.11	0.20	0.24	0.13	0.13	0.23	0.11	0.12	0.15±0.05
精囊腺	重 量 (mg)	132	95	363	329	346	183	213	179	316	350	82	235±33
	¹¹⁵ mCd 量	0.006	0.009	0.022	0.027	0.036	0.019	0.008	0.014	0.026	0.005	0.015	0.017±0.003
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.05	0.10	0.06	0.08	0.10	0.10	0.04	0.08	0.08	0.02	0.19	0.08*±0.01

副 腎	重 量 (mg)	46	46	35	38	39	27	42	38	38	42	47	40±1.8
	¹¹⁵ mCd 量	0.000	0.008	0.009	0.009	0.013	0.015	0.014	0.008	0.014	0.005	0.006	0.009±0.001
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.00	0.18	0.26	0.26	0.35	0.57	0.32	0.21	0.38	0.13	0.19	0.26±0.04
胸 腺	重 量 (mg)	274		259	338	318	274	250	319	359	286		297±13
	¹¹⁵ mCd 量	0.042		0.069	0.069	0.077	0.114	0.062	0.057	0.077	0.033		0.067±0.008
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.15		0.27	0.20	0.24	0.42	0.25	0.18	0.21	0.12		0.23±0.03
肺	重 量 (g)	1.0	1.3	0.9	0.7	0.9	0.7	0.7	0.6	0.8	1.1	0.8	0.9±0.06
	¹¹⁵ mCd 量	0.03	0.08	0.09	0.06	0.10	0.09	0.05	0.09	0.08	0.06	0.06	0.07*±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.03	0.06	0.10	0.09	0.11	0.12	0.06	0.15	0.09	0.05	0.08	0.09±0.01
脾	重 量 (mg)	803	614	408	600	507	304	601	487	481	472	538	529±39
	¹¹⁵ mCd 量	0.14	0.19	0.10	0.17	0.14	0.14	0.07	0.10	0.14	0.05	0.10	0.12°±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.17	0.31	0.23	0.28	0.28	0.47	0.11	0.20	0.30	0.11	0.18	0.24*±0.03
心	重 量 (g)	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6±0.02
	¹¹⁵ mCd 量	0.05	0.13	0.08	0.10	0.17	0.12	0.08	0.15	0.16	0.13	0.06	0.11°±0.01
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.08	0.18	0.14	0.17	0.24	0.21	0.13	0.21	0.26	0.21	0.12	0.18°±0.02
腎	重 量 (g)	1.8	1.4	1.6	1.7	1.8	1.4	1.6	1.6	1.8	1.6	1.4	1.6±0.05
	¹¹⁵ mCd 量	3.13	2.63	2.51	3.71	4.44	4.53	1.86	3.95	3.18	4.54	4.30	3.53°±0.28
	¹¹⁵ mCd 濃度	1.74	0.88	1.57	2.18	2.46	3.24	1.16	2.47	1.76	2.84	3.07	2.21±0.19
肝	重 量 (g)	9.9	8.8	9.1	9.6	9.3	7.1	9.0	8.2	8.8	7.7	8.2	8.7±0.25
	¹¹⁵ mCd 量	30.1	43.2	37.3	43.8	41.4	47.7	46.4	22.0	44.3	23.2	17.2	36.9±3.3
	¹¹⁵ mCd 濃度	3.05	4.92	4.10	4.56	4.45	6.73	5.16	2.68	5.03	3.02	2.10	4.16°±0.40
小 腸													
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.08	0.09	0.08	0.13	0.14	0.15	0.12	0.09	0.10	0.11	0.07	0.11*±0.01
脾													
	¹¹⁵ mCd 濃度	0.62	0.85	1.48	0.93	0.98	2.08	0.79	1.19	1.68	0.61	1.44	1.11°±0.11

*, °, ° : IVb と比較してそれぞれ0.1, 1, 5%の有意水準で有意の差のあるものを示す

器においては Cd 投与によって重量はそれぞれ 1/2 以下の著明な減少がみとめられる。一方副腎は Cd 投与によって重量の増加を示しているが、他の脳下垂体、胸腺、腎、肝および脾については有意の差はみられなかった。

II 群 (第2図, 第4表)

Cd 投与後 4 週間の IIb においては、上記 Ib よりもさらに性腺、副性器の退行性変化が著明で、睪丸、前立腺、精囊腺、副睪丸重量は高度の減少を示している。副腎は Ib と同様に重量を増加し、脳下垂体も増加の傾向をみとめる。腎重量は若干減少しているが、他の胸腺、肝、脾、心には有意の差はみられない。

Zn 液のみの投与を行なった IIc では胸腺重量減少をみた他は、対照の IIa と比較して増減はみられなかった。

Cd+Zn 投与を行なった IId においては、睪丸、前

立腺、精囊腺、副睪丸は対照群 IIa との間に有意の差がみとめられず、Cd の作用が Zn によって防止されたものと考えられる。ただ副腎のみは有意の差において重量の増加を示した。その他の臓器には特に影響はみられなかった。

III 群 (第3図, 第5表)

Cd 投与 6 週後の IIIb において、性器以外の臓器についてみると、副腎、脳下垂体および胸腺重量の増加を認めるが肝、脾、心は不変である。去勢のみを行なった IIIc についてもほぼ同様の傾向を示している。また去勢+Cd 投与を行なった IIId を IIIb および IIIc と比較しても有意の差は見られなかった。すなわち Cd 投与による臓器重量の変化は、去勢によって加重されることはなく、また逆に去勢による変化は Cd 投与によって影響をうけることもないと考えられた。

実験2. 放射性 Cd 投与による睪丸および諸臓器の Cd 分布

IVa 群 (Cd 投与18時間) の各臓器重量, 各臓器における ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度を第6表に, IVb 群 (Cd 投与90時間) の測定成績を第8表に示した. 同様に Zn を併用投与した Va 群および群 Vb については, その成績を第7表および第9表にあげた. また比較を容易にするために臓器別 Cd 量を第4, 5図に, Cd 濃度を第6, 7図に図示した.

1) 臓器別 ^{115m}Cd 量と Zn 投与によるその変化

^{115m}Cd 量の多少によって各臓器は次の4段階に分けることができる.

i) 肝: 他臓器に比べて圧倒的に高い値を示し, 18時間では47.4%と投与量のおよそ半ばに達し, 90時間後には減少して38.7%となる. Zn を併せて投与すると両値ともに減少を示し, 特に18時間値では35.7%と有意 (有意水準5%) の差を示した.

ii) 腎: 肝に次いで多量を含むが, なお肝の20~30分の1に過ぎない. Cd 投与により18時間後の IVa では1.55%, 90時間の IVb では2.73%と後者に増加をみとめている. Zn 投与による Va, Vb ではその値はそれぞれ2.54%, 3.53%と有意の差で増加を示しており, 肝とは逆の態度を呈していた.

iii) 睪丸, 胸腺, 肺, 脾および心: これらの諸臓器における ^{115m}Cd 量は0.2~0.05%の間に分布し一般に少量である. Zn の投与後90時間において睪丸には若干の増加をみるが, 他のものは何れも減少を示し, その中, 肺, 脾および心の90時間後の値では有意 (それぞれ1%, 0.1%および5%) の差をみせている.

iv) 副睪丸, 前立腺, 精囊腺および副腎: いずれも0.05%以下の微量を証明した臓器である. Zn 投与では副睪丸が有意 (1%) の減少を示すが, 他の臓器には大きな変動をみとめない.

2) 臓器別 ^{115m}Cd 濃度と Zn 投与によるその変化

^{115m}Cd 量を測定した上述の諸臓器に, 脾, 小腸を加えてその濃度を求めたところ, 次のような4段階に分けることができた.

i) 肝: ^{115m}Cd 量は諸臓器中の主位を占めていたが, 濃度においても最大の値をしめし5~6%となった. さらに Zn 投与によって有意 (5%) の減少を示した.

ii) 腎および脾: 肝に次ぐ高濃度を示し, 1~2%で, 両者と90時間値のそれは18時間値よりも増加をみとめた. Zn 投与によって腎では増加を, また脾では減少を示した. その内, 腎の18時間値, 脾の90時間値

では有意 (5%) の差が認められた.

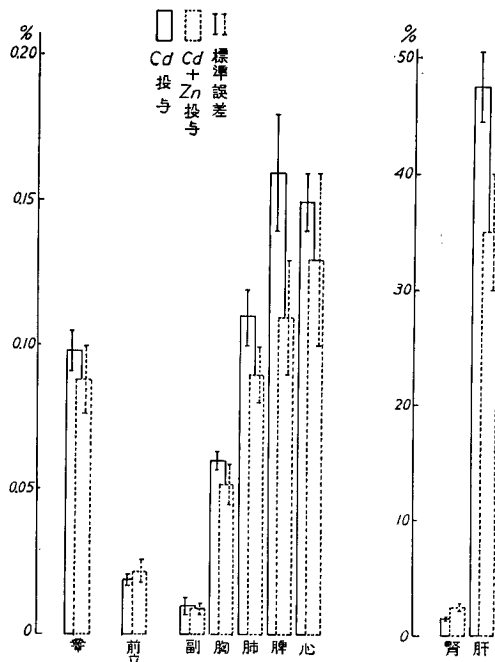
iii) 小腸, 脾および副腎: これらの諸臓器では何れも0.4~0.5%と微量であった. この中で小腸のみが90時間値において激減していた. Zn 投与後90時間値では, 小腸, 脾において有意 (0.1%) の減少を示した.

iv) 心, 肺, 胸腺, 精囊腺, 前立腺, 副睪丸および睪丸: これらはいずれも0.3%以下の濃度を示し, 経時の変化はほとんどみとめられない. Zn 投与後90時間値では肺のみに有意 (1%) の減少を認めた.

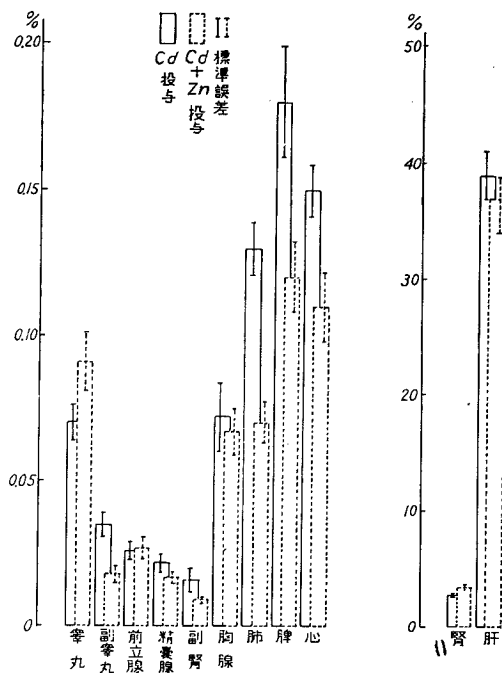
IV 考 按

Cd 中毒に関しては Prodan (1932)^{34) 35)} の実験をはじめ, 公衆衛生学的, 中毒学的に成書に詳しく記述されている^{14) 32) 39)}. しかしこれらの文献中には睪丸に対する影響についての記載は見られない. 公衆衛生学, 中毒学の立場からは生命に直接関係の深い臓器に対しての研究が優先するため, 睪丸に意がはらわれなかったのは当然のことといえよう. ただその中で, 雄ネズミに対する毒性が雌ネズミに対するよりも強いという Johns¹⁹⁾ (1923) の実験結果は興味深い. また Alsberg and Schwartz¹⁾ (1919), Schwartz and Alsberg³⁷⁾ (1923) が Cd 中毒時に睪丸の変色を認めているに拘らずそれ以上の検討を行っていない. 一方 White (1955)⁴²⁾ が Cd は in vitro で精子に対して極めて強い毒性を有していることを見出し, 睪丸と Cd との関連性が想定されるようになった.

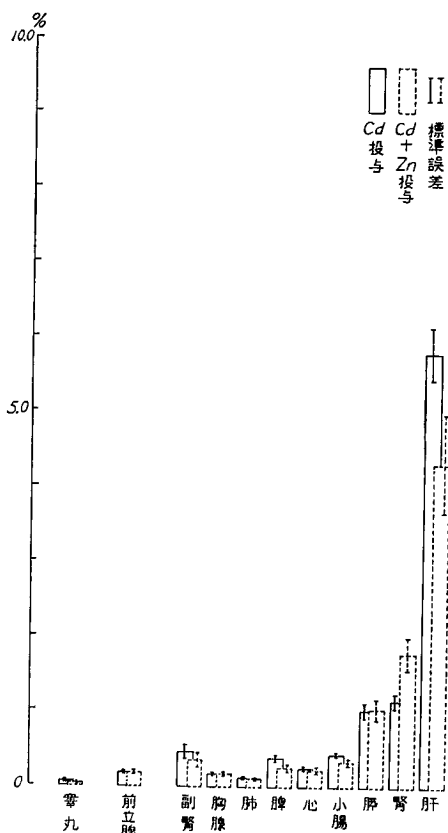
著者も第Ⅰ編におい雄シロネズミに少量の CdCl_2 を投与したところ, 精細管を中心として睪丸組織に顕著な変性が認められた. 本編においても前編と同様に, Cd 塩の1回注射を行なうと, Pařízek³⁰⁾ (1957) の実験結果と同様に, 第1図に示すごとく睪丸は高度に萎縮し, 副性器の重量も激減するのを認めた. Pařízek²⁹⁾ (1956) はその際, 組織学的観察で睪丸に高度の破壊的な変性を認めるが, 他の重要臓器 (肝, 肺, 腎など) にはそれとアナログな変化は認められなかったという. さらに Cd 投与動物に testosterone を与えると副性器重量が回復するのを認めたので, これら副性器の重量減少は Cd の直接的作用によるよりも, 主として睪丸障害によるホルモン欠損による二次的な



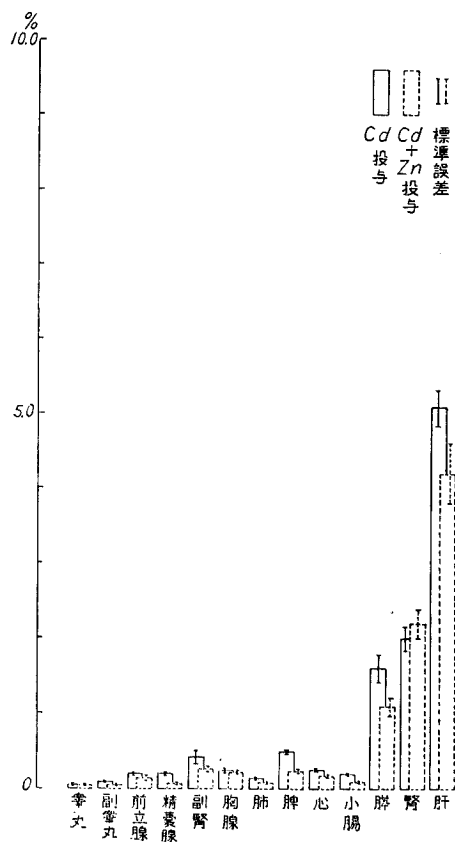
第4図 (1) 臓器別 ^{115}mCd 量の Zn 投与による変化—18時間 (IVa と Va の比較)



第5図 (2) 臓器別 ^{115}mCd 量の Zn 投与による変化—90時間 (IVb と Vb の比較)



第6図 (1) 臓器別 ^{115}mCd 濃度の Zn 投与による変化—18時間 (IVa と Va の比較)



第7図 (2) 臓器別 ^{115}mCd 濃度の Zn 投与による変化—90時間 (IVb と Vb の比較)

ものだとしている。ただ前立腺については直接的影響も否定出来ないとしている。

著者は前編および本編において Pařízek の追試を行なって彼の画期的な実験成績を確認し、さらに本編実験1においては、全身の主要臓器にまで範囲を広げて重量変化を求めてみた。すなわち、去勢群とCd投与群とについて各臓器重量の変動を対照群のそれと比較してみると、副性器(副睾丸、前立腺、精囊腺)は高度に減少を示し、副腎、脳下垂体の増加、腎の減少、肝、脾、心の不変、胸腺の増加と両所置群では同様の变化傾向をみせている。

ここで去勢によるネズミの臓器重量の変化について、Dorfman and Shipley⁷⁾著 Androgens (1956) の記載から引用すると、脳下垂体の増加 (Stein, 1933), 副腎の増加 (Korenchevsky and Hall, 1939 ; Bennet and Evans ; Mazer and Mazer, 1940), 胸腺の退化阻止 (Goodall, 1905 ; Henderson, 1904 ; Marine, Manley and Bauman, 1924), 腎および肝の減少 (Korenchevsky, 1930, 1934) 心の減少 (Korenchevsky, 1941) が記載されている。去勢期間、ネズミの月令も考慮しなければならないが、著者の実験結果では肝、心の不変を除いてよく一致している。

勿論、去勢群の臓器重量の変化態度が、Cd投与群のそれと類似していることのみで、Cd塩の他臓器におよぼす影響が間接的なものと速断することは出来ないが、著者の実験で去勢群にCdを投与してもその変動が加重されなかったことから、Pařízek の testosterone 投与による実験成績や、組織学的検討などと併せ考えてみると、Cdの作用は殆ど睾丸のみに集中されていることがうかがわれる。

投与されたCdの体内での分布状態は、投与経路の相違(経気道的、経口的、経静脈的)、実験動物の種類などによっても異なるが、肝に圧倒的に集積され、次いで腎に多い⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾³³⁾⁴⁰⁾
¹¹⁵Cdによる分布状態測定実験でも、皮下注射による検索は、わずかに兎に反復注射した報告がみられるのみである。シロネズミに対しての皮下注射では考察されていない。

しかし、Decker et al.⁶⁾ (1957) はシロネズミを用いて ¹¹⁵Cd を経静脈性に1回の注射を行ない、その各臓器における体内分布を検討している、彼等の成績では肝には4時間後に60%以上が含有され、それが大した変動もなく5週間後にもなお持続している。腎には4時間後に1.6%含有され、以後徐々に増して5週間後には5.1%となっている。肺には4時間後に0.75%、以後漸減して5週間後には認められなくなる。また、腸管には4時間後に25%あったものが、72時間後には6.5%と激減し、以後漸減して5週間後には3%となる。一方、糞便内には短時間で増加を示し、72時間後までに18.5%が、さらに5週間後までには22%が排泄される。かくて彼等は肝、腎、肺、消化管、糞便の測定より、投与量の88.3%から99.6%までを回収している。他の臓器に関する記載はみられないが、この成績より推定すると、他の小さな諸臓器における含有量は極めて少なく、また尿への排泄も僅かであろうと考えられる。

投与経路を異にするが、彼等の成績と著者の測定値(第6, 7, 8, 9表)とを比較検討してみる。著者の成績では、肝においては低値を示し、かつ時間的推移を観察すると減少をみている。一方腎では彼我の間で近似した値をえている。また肺では可成り低い。これらの相違については、前述したように投与経路を異にする点を考慮しなければならない。

著者の実験よりえられた回収率は18時間で49%、90時間では42%に過ぎないが、これはDeckerの実験より考えると、消化管、糞便の測定を行っていないことによる。

¹¹⁵Cd濃度についてはDecker等⁶⁾の成績は、肝では4時間後から5週後まで4.4~4.6%と変動なく、腎では4時間後0.95%から2週間後0.83%と減少し、5週間後には2.0%と増加している。また、肺では4時間後0.57%、24時間後0.83%、以後は減じて5週間後には認められなくなる。濃度分布に関する著者の実験成績(第6, 7, 8, 9表)では、^{115m}Cd量の場合と異なり、肝、腎では高い値を示している。

睾丸内の^{115m}Cd濃度は、被検臓器中で最小の

値を示した。辜丸のそれを1とすると、辜丸と重量の近似した腎のそれは40と大差を示す。また ^{115m}Cd 量の近似する肺、胸腺、心および脾と比較しても、その値は夫々3、4、5および8となっている。Pařízek³¹⁾ (1960)はCdの皮下注射で辜丸組織は破壊されるのにその臓器濃度が僅少であることは、Cdが辜丸に高度の親和性を有するとして特に重要視し、肝のおよそ1/100であるといっている。この値は著者の結果と全く一致するが、彼の論文には残念ながら肝以外の臓器についての記載はみられない。

実験1において辜丸萎縮が特異的に高度であることを確認したが、それにもかかわらず実験2においてCdの辜丸内濃度が測定諸臓器中で最小であったことは誠に興味深い。Pařízek³⁰⁾ (1957)はこのように少量のCdの皮下投与で惹起される辜丸の変化は特異的で、辜丸の代謝と機能の解明に新たな可能性を示すものだと信じ、それは、丁度アロキサンの脾ランゲルハンス島に対する作用にも比すべきだと考えている。

従来、Cd中毒に対する解毒剤としてBALやEDTAなどが使用されている。例えばTepperman⁴⁰⁾ (1949)は経静脈的にCdを家兎に与え、BALによるその排泄、臓器内分布の変動を観察し、BALおよびBAL-GlucosideはCdの排泄を増加させると述べている。すなわちBALでは尿中と尿中への排泄増加により、BAL-Glucosideでは主として尿中への排泄増加によるとされている。その際BALでは腎組織内のCd濃度は著増するが、BAL-Glucosideでは変化がない。また、何れの場合も肝、小腸内の濃度は減少している。

Cdの臓器内分布に対するZnの影響をみた報告は見当たらないので、著者の実験結果をTeppermanのBALによるものと比較してみると、まず腎ではZn投与でCd含有量が増加している点はBAL投与時と同様であるが、BALにおけるごとく著明な増加ではない。ZnによるCd排泄に対する影響については観察していないが、上述のようにBAL、BAL-Glucoside投与、特に後者の投与によって、Cdの尿

中排泄が増加しているにも拘らず、腎内Cd濃度はなお前者の方が高値を示している。すなわち腎組織濃度から直ちに尿中排泄量を云々することは出来ない。

肝についてはBAL投与で有意の減少を示し、BAL-Glucoside投与では減少を見せているが有意の差ではない。Zn投与の影響は後者の場合に似ている。小腸ではBAL、BAL-Glucoside何れの場合も有意の減少を示し、Znでも減少している。

一方、EDTA投与による変化については、Friberg¹¹⁾ (1956)によると家兎にCd経静脈的に1回投与し、これと同時にEDTAを与えると、肝、腎、脾、膵のCd量はそれぞれ6%、31%、18%、10%に減少し、特に肝で著しい。さらに尿中排泄量の増加は500倍にも達しているという。勿論、このようなBALやEDTAによるCdの分布、排泄の変動については、動物の種、Cdの投与方法、BAL、EDTAの投与時期などによって一概にいえない^{11) 13) 18) 41)}ことは考慮しなければならない。

Zn投与によるCdの腎における有意の増加、他臓器における減少を認める点は、上記のBALやEDTA投与時のCdの態度と比類ことが出来るが、著明なものではない。特に肝のごとく含有量の多い臓器における減少が小さいことから、Zn投与によるCd排泄量は増加しているものと推測されるが、さほど多いものではないであろう。この点についてはさらに検討を要すると思われる。

辜丸についてみると、Zn投与によって ^{115m}Cd 量は18時間値では低く、90時間値で高くなっている。しかし有意といえるほどの変動ではなく、さらに他臓器と異なってZn投与によってCd単独投与の辜丸よりもその重量が大であるため ^{115m}Cd 濃度はZn投与群と非投与群との間には差が認められなかった。このことは ^{115m}Cd 量が辜丸のそれとはほぼ等しい肺、脾、心では有意の減少を示しているのと対照的であり、Cdの辜丸に対する毒性のZnによる阻止作用は、決してCdの組織からの駆逐にあるのではないことを示している。この点Simon et

al.³⁸⁾ (1947) も BAL の治療効果について、その機序は単に Cd の駆逐のみでは説明出来ず、それは Cd(Protein)₂ という化合物を、より毒性の少ない BAL-Cd-Protein に変化させる可能性も考えられるとしている。また彼によると、Cd は組織蛋白と反応して構造を変化させたり、溶解性を減少して酵素活性を阻害して、細胞の生理的機能を不可能ならしめるといわれる。また特に Cd の毒性は SH 基阻害にあるとされているが、彼等は Cd と SH 基の関係や、不溶解性の Cd-Protein 結合のみで肺に対する Cd の毒性を説明し得ないとしている。Pařízek³⁰⁾ (1957) も強力な SH 基阻害剤である塩化水銀で睾丸は障害されないことを認め Cd の睾丸に対する毒性と SH 基との関係を否定している。

雄シロネズミを亜鉛欠乏食で飼育すると、睾丸は造精機能、内分泌機能ともに高度に障害されて変性萎縮を来す^{8) 9) 28)}。従つて十分な Zn の投与は精上皮の機能保持上不可欠の条件と考えられる。また精液には精漿、精子の何れにも高濃度の Zn が含まれており、これらのことは生殖機能と Zn が密接な関連性をもっていることを示唆している^{3) 24) 26)}。Pařízek (1960) はこのことと自己の実験結果から、Zn と Cd との関係を vitamin と antivitamin の関係と対比させ、さらに彼は、造精機能に直接関連がある分子構造内に含まれている Zn と Cd がおきかわるために障害があらわれるものと仮説を樹立している。一方 Keilin and Mann²²⁾ (1940) が炭酸脱水素酵素が Zn を含む metalloprotein, metalloenzyme であると初めて記載し、最近では dehydrogenase, carboxypeptidase, urease, alkaline phosphatase などの酵素反応上、Zn が重要な役割を演じていることが確認されている。しかしながら、性腺に存在する亜鉛の意義については、なお不明であつて、著者の行なった Cd-Zn 拮抗作用の実験でも Cd の睾丸に対する作用を解明しえなかった。

また Pařízek は testosterone 投与実験から、Cd による副性器の重量減少は主としてホルモン欠損によるとしているが、前立腺に対しては直接的作用も否定出来ないと述べている

(前述)。すなわち睾丸は Cd の直接的作用をうけ、前立腺は直接作用と間接作用を、副睾丸、精囊腺は間接作用をうけることになる。著者の実験において Zn 投与で睾丸、前立腺の ^{115m}Cd 濃度は変化がなく、副睾丸、精囊腺では有意の減少をみせているのはこのことと何等かの関連を示すものであろうかと考える。

さきに Zn が Cd の排泄を若干なりとも促進しているのではないかと推測したが、明らかに排泄を増大せしめる BAL, EDTA を与え、それが Cd の睾丸に対する作用を阻止し得るものか否かを検討し、もし、これらが阻止し得ないとすれば、上記した Cd と SH 基の関係の否定と共に、Cd と睾丸、Cd と Zn の関係をさらに特異的なものといひうるであろう。かくのごとく Cd と Zn の相互関係については可成り明らかにされたが、なお未解決で検討を要する点も残されている。造精機能をこの面から追求することによって、将来さらにその機序が明確にされる可能性があるものと考えられる。

V 結 語

1) シロネズミの皮下に少量の Cd 塩を注射すると、睾丸および副性器の重量減少は著明で、副腎、脳下垂体、胸腺の増加、腎の減少を認め、同様の変化は同期間去勢したものについても認められ、かつ、Cd 塩投与と去勢を同時に行なったものにも同じ変化が見られた。

2) シロネズミの皮下に少量の Cd 塩と同時に ^{115m}Cd を与え、18 時間後、90 時間後の睾丸、前立腺、精囊腺、副睾丸、副腎、胸腺、肺、脾、心、腎、肝、小腸、脾の臓器別 ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度と Zn 塩投与によるそれらの変化を検討した。

i) 睾丸の ^{115m}Cd 量は投与量の 0.07% ~ 0.1% と少量で、胸腺、肺、脾、心のそれに近く、Zn 投与でも変化をうけない

ii) 肝には 40~50% と圧倒的に集中し、(小腸、脾を除き) 腎の 2% がそれに次いでいる。Zn 投与で肝は減少を、腎では増加を認める、

iii) 睾丸の ^{115m}Cd 濃度は被検臓器中最小 (0.05%) で、それを 1 とすると最大の肝は凡

そ100となり、睪丸と重量の近似した腎では40, ^{115}mCd 量の近似した肺, 胸腺, 心および脾のそれは夫々3, 4, 5および8である。このことより Cd が睪丸に対して特異的な親和性を有することを示していると考ええる。

iv) Zn 投与による ^{115}mCd 濃度の変化は睪丸では認められず、副性器では副睪丸, 精囊腺に有意の減少を認めるが前立腺では変化がない。

他の臓器では腎のみが有意の増加をみせ、他は減少し、その中有意の差は肺, 脾, 心, 膵, 小腸である。

(本論文の要旨は昭和39年山口市において行なわれた第9回日本不妊学会総会で口述した。)

(御懇切な御指導, 御校閲を賜った恩師稲田務教授に深甚の謝意を表すとともに, 御指導, 御鞭撻をいただいた酒徳治三郎助教授, 並びに放射性同位元素の実験に種々御指導, 御援助を頂いた内科第1講座永田格講師に厚く感謝する。

なお, 御援助下さった教室員各位に感謝する)

文 献

- 1) Alsberg, C. L. and Schwartz, E. W. : Pharmacological action of cadmium. *J. Pharmacol.*, **13** : 504, 1919.
- 2) Allanson, M. and Deanesly, R. : Observations on cadmium damage and repair in rat testes and the effects on the pituitary gonadotrophins. *J. Endocrinol.*, **24** : 453, 1962.
- 3) Bertrand, G. and Vladesco, R. : *Compt. rend. Acad. Sci.*, **173** : 176, 1921.
- 4) Cameron, E. and Foster, C. L. : Observations on the histological effects of sublethal doses of cadmium chloride in the rabbit. I. The effect on the testis. *J. Anat.*, **97** : 269, 1963.
- 5) Chiquoine, A. D. : Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. *Anat. Rec.*, **149** : 23, 1964.
- 6) Decker, C. F., Byerrum, R. U. and Hopfert, C. A. : A study of the distribution and retention of cadmium-115 in the albino rat. *Arch. Biochem. Biophys.*, **66** : 140, 1957.
- 7) Dorfman, R. I. and Shipley, R. A. : *Androgens*, p. 200, Wiley, New York, 1956.
- 8) Elcoate, P. V., Fisher, M. I., Mawson, C. A. and Millar, M. J. : The effect of zinc deficiency on the male genital system. *J. Physiol.*, **129** : 53, 1955.
- 9) Follis, R. H., Day, H. G. and McCollum, E. V. : Histological studies of the tissues of rats fed a diet extremely low in zinc. *J. Nutrition*, **22** : 223, 1941.
- 10) Friberg, L. : Further investigation on chronic cadmium poisoning ; A study on rabbits with radioactive cadmium. *Arch. Invest. Hyg.*, **5** : 30, 1952.
- 11) Friberg, L. : Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning ; A study of excretion, distribution, and toxicity of cadmium in animals. *A. M. A. Archives of Industrial Health*, **13** : 18, 1956.
- 12) Friberg, L. and Odeblad, E. : Localization of Cd^{115} in different organs. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **41** : 96, 1957.
- 13) Gilman, A., Philips, F. S., Allen, R. P. and Koelle, E. S. : Treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2, 3-Dimercaptopropanol (BAL) and other mercaptans. *J. Pharmacol. & Exper. Therap. (suppl.)*, **87** : 85, 1946.
- 14) Goodman, L. S. and Gilman, A. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2nd. Ed., p. 994, MacMillan Co. N. Y., 1955.
- 15) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : Zinc protection against cadmium injury to rat testis. *Arch. Path.*, **71** : 274, 1961.
- 16) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : The selective injurious response of testicular and epididymal blood vessels to cadmium and its prevention by zinc. *Am. J. Path.*, **42** : 658, 1963.
- 17) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : Cadmium-induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J. Nat. Cancer Inst.*,

- 31 : 745, 1963.
- 18) Harrison, H. E., Bunting, H., Ordway, N. K. and Albrink, W. S. : The effects and treatment of inhalation of cadmium chloride aerosols in the dogs. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, **29** : 302, 1947.
- 19) Johns, C. O., Finks, A. J. and Alsberg, C. L. : Chronic intoxication by small quantities of cadmium chloride in the diet. *J. Pharmacol.*, **21** : 59, 1923.
- 20) Kar, A. B. : Chemical sterilization of male Rhesus monkey. *Endocrinology*, **69** : 1116, 1961.
- 21) Kar, A. B. and Das, R. P. : Sterilization of males by intratesticular administration of cadmium chloride. *Acta Endocrinol.*, **40** : 321, 1962.
- 22) Keilin, D. and Mann, T. : Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. *Biochem. J.*, **34** : 1163, 1949.
- 23) 前川久太郎：カドミウムの精巣破壊作用，東京医大誌，**23** : 413, 1965.
- 24) Mann, T. : *The Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract*, Methuen, London, 1964.
- 25) Mason, K. E., Brown, J. A., Young, J. O. and Nesbit, R. R. : Cadmium-induced injury of the rat testis. *Anat. Rec.*, **149** : 135, 1964.
- 26) Mawson, C. A. and Fisher, M. I. : Zinc and carbonic anhydrase in human semen. *Biochem. J.*, **55** : 696, 1953.
- 27) Meek, E. S. : Cellular changes induced by cadmium in mouse testis and liver. *Brit. J. Exper. Path.*, **40** : 503, 1959.
- 28) Millar, M. S., Fisher, M. J., Elcoate, P. V. and Mawson, C. A. : The effect of dietary zinc deficiency on the reproductive system of male rats. *Canad. J. Biochem.*, **36** : 557, 1958.
- 29) Pařízek, J. and Záhorský, Z. : Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature*, **177** : 1936, 1956.
- 30) Pařízek, J. : The Destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocrinol.*, **15** : 56, 1957.
- 31) Pařízek, J. : Sterilization of the male by cadmium salts. *J. Reprod. Fertil.*, **1** : 294, 1960.
- 32) Patty, F. A. : *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II, p. 1011, Interscience Pub., N. Y., 1963.
- 33) Potts, A. M., Simon, F. P., Tobias, J. M., Postel, S., Swift, M. N., Patt, H. M. and Gerard, R. W. : Distribution and fate of cadmium in the animal body. *Arch. Indust. Hyg.*, **2** : 175, 1959.
- 34) Prodan, L. : Cadmium poisoning. I The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. *J. Indust. Hyg.*, **14** : 132, 1932.
- 35) Prodan, L. : Cadmium poisoning. II. Experimental cadmium poisoning. *J. Indust. Hyg.*, **14** : 174, 1932.
- 36) 沢内克彦：塩化カドミウムによるハツカネズミ精巣の形態変化ことに間細胞の再生と機能との関連について，北海医誌，**40** : 9, 1965.
- 37) Schwartz, E. W. and Alsberg, C. L. : Studies on the pharmacology of cadmium and zinc with particular reference to emesis. *J. Pharmacol.*, **21** : 1, 1923.
- 38) Simon, E. P., Potts, A. M. and Gerard, R. W. : Action of cadmium and thiols on tissues and enzymes. *Arch. Biochem.*, **12** : 283, 1947.
- 39) Sollmann, T. : *A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology*, 8th Ed., p. 1305, Saunders Co., Philadelphia, 1957.
- 40) Tepperman, H. M. : The effect of BAL and BAL-Glucoside therapy on the excretion and tissue distribution of injected cadmium. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **89** : 343, 1947.
- 41) Tobias, J. M., Lushbaugh, C. C., Patt, H. M., Postel, S., Swift, M. N. and Gerard, R. W. : The pathology and therapy with 2, 3-Dimercaptopropanol (BAL) of experimental Cd poisoning. *J. Pharmacol. & Exper. Therap. (Suppl)*, **87** : 102, 1946.
- 42) White, I. G. : The toxicity of heavy metals to mammalian spermatozoa. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **33** : 359, 1955.

(1966年6月27日受付)